

Gyulladás és cystoid oedema macula megelőzése és kezelése nem szteroid gyulladáscsökkentő szemcseppekkel katarakta műtét után – összefoglaló közlemény

KEMÉNY-BEKE ÁDÁM, STEKLER VIRÁG, BERTA ANDRÁS

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Szemklinika, Debrecen
(Igazgató: Prof. Dr. Berta András egyetemi tanár)

Célkitűzés: A nem szteroid tartalmú gyulladáscsökkentő szemcseppek hatásának vizsgálata a katarakta-műtét utáni gyulladás és cystoid oedema macula lutea megelőzésére és kialakulása esetén ezek kezelésére vonatkozóan.

Módszer: Szakirodalmi áttekintés a témával kapcsolatos publikációk alapján.

Eredmények: A katarakta-műtét számottevő fejlődésen ment keresztül az elmúlt években, jelentősen csökkent a komplikációk száma, habár a többi műtéti eljáráshoz hasonlóan minden katarakta-műtét után felléphetnek enyhe vagy közepesen súlyos szövődmények, a leggyakoribbak a gyulladásos reakciók és a cystoid macula oedema. Széles körű tanulmányok mutatták ki, hogy a NSAID szemcseppek használata csökkenti mind a posztoperatív fájdalmat, mind pedig a gyulladás kialakulásának kockázatát, és hatásosnak bizonyultak a cystoid macula oedema megelőzésére, illetve kezelésére is, de eltérő mértékben, mivel a NSAID szemcseppek csoportja heterogén csoport, 6 féle különböző hatóanyagot különböztetünk meg a csoporton belül. A NSAID szemcseppek szerepét egyéb betegségek kezelésében is kimutatták. Az ilyen hatóanyagú készítmények közül a bromfenac kedvező hatását több tanulmány igazolta.

Következtetés: Mind a posztoperatív gyulladás csökkentésében, mind pedig a cystoid macula oedema megelőzésében a NSAID szemcseppek effektívnak bizonyultak.

Nsaid eyedrops prevent and treat inflammation and cystoid macular edema following cataract surgery

Aim: To investigate the effect of NSAID eye drops used to prevent and treat postoperative inflammation and cystoid macular edema following cataract surgery.

Method: Literature review concerning this topic.

Results: Cataract surgery has developed greatly and the number of complications has decreased significantly over the past few years. However, like with any other surgical procedure, after each cataract surgery mild or moderate complications may occur; the most common of them being inflammatory reactions and cystoid macular edema. Extensive studies have shown that use of NSAID eyedrops reduces both the postoperative pain and the risk of infection, and has proved to be effective in preventing or treating the cystoid macular edema, but to different degrees. The group of NSAID eyedrops is a heterogeneous group, 6 kinds of different ingredient can be distinguished within the group. The role of NSAID eyedrops in the treatment of other diseases has also been demonstrated. The favorable effect of bromfenac, recently a marketed drug, has been verified by several studies.

Conclusion: NSAID eyedrops have proved to be effective in both reduction of postoperative inflammation and prevention of cystoid macular edema.

BEVEZETÉS

A katarakta a leggyakoribb oka a látásélesség romlásának és a megelőzhető látásvesztésnek (1, 2), a világszerte kialakult vakság 43%-áért az időskori katarakta a felelős (3). A katarakta-műtét az egyik leggyakoribb elektív műtéti eljárás a fejlett országokban (4). Hazánkban is évente több mint 76 000 ilyen jellegű beavatkozásra kerül sor, és ezek száma tovább emelkedhet.

Katarakta esetén napjainkban a phacoemulsificatio-műtét a „gold standard” műtéti megoldás, amelylyel a reálisan várt látásélesség eredmény 20/20 lehet, ha a páciensnek ezen kívül más szembetegsége nincs. A katarakta-műtét rengeteget fejlődött az elmúlt években, jelentősen csökkent a komplikációk száma, habár minden katarakta-műtét után felléphetnek enyhe vagy közepesen súlyos szövődmények.

A többi műtéti eljáráshoz hasonlóan, a katarakta-műtét lehetséges szövődményei közé tartozik a gyulladásos reakció fellépése, amely súlyos következményekkel járhat, mint például az uveitis és a sekunder glaucoma. Jelenleg a gyógyszerek 2 nagy csoportját ismerjük, amelyekkel hatékonyan lehet kontrollálni ezt a gyulladást: szteroid és nem szteroid (NSAID) típusú gyulladáscsökkentők. A szteroidok hatékonysága az intracelluláris gyulladásos mediátorokon alapul, míg a NSAID-ok a ciclooxygenáz enzimet gátolják. A cyclooxygenase enzim katalizálja a prosztaglandin- és tromboxanképződést. A prosztaglandinok közvetítik a gyulladásos reakciót, tehát ha gátoljuk a prosztaglandinképződést, akkor csökkentjük a gyulladásos mechanizmus kialakulását.

A katarakta-műtét után néhány héttel vagy hónappal pseudophakias cystoid macula oedema (PCMO) keletkezhet, amely betegség esetén folyadékfelhalmozódás következik be a fovea macula lutea területében. Ez a leggyakoribb oka a katarakta-műtét utáni látásélesség-

csökkenésnek. A jelenséget a diagnosztikus eljárások közül legszemléletesebben fluorescein angiográfiával lehet kimutatni. Megvizsgálva a PCMO előfordulásának gyakoriságát azt tapasztalták, hogy az akár a 20%-ot is elérheti, viszont csak 2%-uk okoz vizuscsökkenést (5, 6). A PCMO csak ritka esetben válik krónikussá és okoz tartós látásvesztést.

A PCMO oka a gyulladásos mediátorok okozta megnövekedett vaszkuláris permeabilitás. Néhány tanulmány kimutatta a gyulladásos reakció kialakulásának emelkedett kockázatát azoknál a betegeknél, akik prosztaglandin analógokat használnak glaucoma kezelésére. Az összefüggést a gyulladás és a PCMO között tovább erősíti az a tény, hogy az uveitises betegeknél gyakrabban alakul ki PCMO. Nagyon fontos tehát eldönteni, hogy melyik gyulladáscsökkentő a leghatásosabb a katarakta-műtét után.

GYULLADÁSCSÖKKENTŐ SZEMCSEPPEK HATÁSA KATARAKTA-MŰTÉT UTÁN

A gyulladáscsökkentők hatását kétféleképpen lehet vizsgálni: réslámpás szemi-quantitatív vizsgálattal és cell-flare fotometriás kvantitatív módszerrel. A NSAID szemcseppek használata csökkenti mind a posztoperatív fájdalmat, mind pedig a gyulladás kialakulásának kockázatát, és hatásosnak bizonyult a cystoid macula oedema (CMO) megelőzésére is. Különböző tanulmányokat áttekintve az elülső szegment gyulladását cell-flare teszttel vizsgálva azt találták, hogy a NSAID-tartalmú szemcseppek hatásosabban csökkentették katarakta műtét után az elülső szegment gyulladását, mint a szteroid tartalmú szemcseppek. Habár a közepes, illetve nagy hatásereőségű szteroidok (betamethason, dexamethason, loteprednol és prednisolon) között nem találtak szignifikáns különbséget, de a kis hatásereőségű

szteroid (fluorometholone) kevésbé bizonyult effektívnek a NSAID-okkal összevetve. A szteroidokat használó betegek körében a posztoperatív 1. hónapban a PCMO is 6-7× gyakrabban alakult ki, mint a NSAID-okat használóknál: 25,3% vs. 3,8% (7, 8).

MELLÉKHATÁSOK

A 2 féle gyógyszercsoport között nincs szignifikáns különbség a mellékhatások vonatkozásában: a szteroidokat használók körében 5,5%-ban, míg a NSAID-okat használóknál 6,6%-ban alakultak ki szövődmények. Ezek között leggyakrabban uveitistről számoltak be, az egyéb szövődményeket csak összefoglalóan komplikációként említik.

A NSAID-okkal kapcsolatban nem találtak egyértelmű magyarázatot a mellékhatások kialakulására, míg a szteroidoknál az intraocularis nyomás (IOP) növekedésével magyarázhatóak a kialakult komplikációk. A nyomásváltozás összefüggésben van a szteroidok hatásereőségével: a nagyobb hatásereőségűeket használó betegeknél az intraocularis nyomás is magasabb volt, míg a kisebb hatásfokúakat használók körében ez alacsonyabb volt. Ezen kívül a szteroidok növelik a vírusos, vagy gombás keratitis kialakulásának kockázatát, a sclera vagy cornea elvékonyodását, a hátsó kérgi katarakta kialakulását, illetve az elhúzódó gyógyulást.

A következő NSAID-okat használták a vizsgált tanulmányok során: diclofenac, ketorolac, bromfenac, nepafenac és indomethacin. A szteroidokat tekintve a betamethason és a dexamethason bizonyult a leghatásosabbnak, míg a fluorometholon a legkevésbé effektívnek. Megvizsgálva a szteroidok hatásereőségét, nem igazoltak összefüggést abban a tekintetben, hogy az erősebbek hatékonyabban csökkentenék a gyulladásos reakció vagy a PCMO kialakulásának valószínűségét, mint a gyengébb szteroidok.

NSAID-OK HASZNÁLATA KATARAKTA MŰTÉT UTÁNI CYSTOID MACULA OEDEMA KI-ALAKULÁSA ESETÉN

A NSAID-ok az egyik leggyakrabban receptre felírt gyógyszerek, rutinszerűen alkalmazzák fájdalom- és lázcsillapításra valamint gyulladáscsökkentésre. Mivel gátolják a COX-enzimet, ezáltal csökkentik a prosztaglandin-szintézist. A NSAID-okat már évtizedek óta széles körben alkalmazzák, és szemészeti alkalmazásuk is egyre gyakoribb. A szemészetben főként a pupilla tágításának stabilizálására alkalmazzák szemmegnyitó műtétek során, valamint a posztoperatív fájdalom és gyulladás kontrollálására, illetve az allergiás conjunctivitis és CMO kezelésére.

NSAID-OK ÉS CYCLOOXYGENAS ENZIMEK

A COX-enzimek aktív komponensei a gyulladásos folyamatnak. Katalizálják az eikozanoid enzimek bioszintézisét arachidonsavból, amelynek során prosztaglandinok (PG) keletkeznek: PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂ és thromboxan A₂. Egyik legfontosabb hatásuk, hogy az IOP-re hatnak. A PGE₂ növeli az IOP-t a lokális vasodilatáció és a permeabilitás növelése által. Másrészről a PGF₂ csökkenti az IOP-t, aminek tulajdonítható a megnövekedett uveoscleralis átáramlás. Ezen kívül a musculus sphincter iridisre hat, és ezzel miosist okoz. Harmad-sorban a prosztaglandinok vasodilatációt és megnövekedett permeabilitást okozva roncsolják a vér-retina-gátat, ami leukocita migrációval és így ödémaképződéssel jár.

A COX-enzimek fő izoformái a COX-1 és a COX-2, habár létezik egy 3. izoforma is, a COX-3 enzim, amely egy acetaminofen-érzékeny variánsa a COX-1-nek. A COX-1 enzim a normális fiziológiás folyamatokat szabályozza és főként a gasztrointesztinális rendszerben, a vesékben, valamint a vaszkuláris

endotheliumban expresszálódik. A COX-2 egy predomináns izoforma, előfordulását tekintve a retina pigment epitheliumban expresszálódik, illetve az agyban és a vesékben is, ezen kívül fontos szerepe van a chorioideális neovasz-kularizációban. A PG-ok regulálják azokat az oldható mediátorok felszabadulását, amelyek felelősek a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) expresszálódásáért, ami kulcsszerepet játszik a chorioideális neovasz-kularizációban.

A jelenleg forgalomban lévő készítményeket tekintve a NSAID-ok csoportja heterogén csoport, 6 fő típust különböztethetünk meg: szalicilátok, ecetsav származékok, pirazolonszármazékok, anilinszármazékok, antranilsav-származékok, és propionsav-származékok. A leginkább elterjedt formák az oldható készítmények: az ecetsav származékok, és a propionsav-származékok.

A NSAID-ok többsége gyenge savas készítmény, amelyek a könny pH-ján ionizálódnak, ezért limitált a permeabilitásuk a negatív töltésű corneán keresztül. Savas tulajdonságuknál fogva irritálóak lehetnek, pH-csökkenés esetén ez a tulajdonságuk csak fokozódik, illetve csökken az oldhatóságuk. Továbbá anionos természetüknél fogva oldhatatlan komplexet képeznek ammónium származékokkal.

FARMAKOKINETIKA ÉS FARMAKODINÁMIA

A NSAID-ok a gyomor-bél rendszeren keresztül adszorbeálódnak, a vérben a maximális koncentrációt 1-3 óra múlva éri el. A máj metabolizálja őket, majd vizelettel és epével választódnak ki. A plazmában 95%-uk fehérjéhez, főként albuminhoz kötött formában van jelen.

A nepafenac egy semleges töltésű molekula, ezért jobb permeabilitási tulajdonságokkal rendelkezik, mint a többi NSAID. A bromfenac hasonló felépítésű, mint az amfenac, az egyetlen különbség a C4 pozíció-

ban lévő bróm atomban van. Ez a módosítás növeli a bromfenac penetrációját a szövetekbe, és ezzel fokozza a gyulladáscsökkentő hatást. Ezek a készítmények a legerősebb COX-2 gátlók, míg a ketorolac a leghatásosabb COX-1 gátló. Habár ez utóbbi csak 45%-ban gátolja a PGE₂-t, gyulladáscsökkentő hatását tekintve mégis hatásosabb lehet a bromfenacnál.

A különböző NSAID készítmények az alábbi koncentrációt érhetik el gyulladáscsökkentő hatásukat: diclofenac: 0,1%, flurbiprofen: 0,03%, nepafenac: 0,1%, amfenac: 0,1%, ketorolac: 0,4%, bromfenac: 0,09%.

Amíg a NSAID-ok képesek terápiás szintet elérni a csarnokvízben, és csökkentik a PG-ok szintézisét az irisben és a sugártestben; addig a szaruhártyában és az ér-hártyában kevésbé effektívek. Megvizsgálva a 3 nappal a vitrectomia műtét előtt adott NSAID-ok koncentrációját az üvegtestben szignifikáns PGE₂-szintcsökkenést tapasztalták a placeboval összehasonlítva (9).

GYULLADÁS ÉS CYSTOID MACULA OEDEMA KATARAKTA-MŰTÉT UTÁN

Széles körű tanulmányok mutatták ki, hogy a NSAID-ok hatékonyan csökkentik a gyulladást a katarakta-műtétek után (10). Ugyanakkor a posztoperatív gyulladás csökkentésében a kortikoszteroidok is effektívnek bizonyultak, de a vér-retina-gát helyreállítása szempontjából a NSAID-ok bizonyultak hatásosabbnak. Néhány tanulmány szinergista hatásról számolt be a NSAID-ok és a kortikoszteroidok együttes alkalmazása során (11, 12).

A CMO a leggyakoribb oka a látásélesség csökkenésének a katarakta-műtétek után, gyakorisága 0,1–2,35% (13, 14, 15). Továbbá katarakta-műtét után előfordulhat Irvine-Gass-szindróma is, amely során a retinában extracelluláris folyadék halmozódik fel a dilatált kapillárisok szivárgása miatt. A pato-

mechanizmusa nem teljesen ismert, de a fő oka sebészeti trauma után kialakuló rupturált vér-retinagát sérülés. Ennek köszönhetően PG-ok és más gyulladásos mediátorok diffundálnak az üvegtesti térbe beindítva a gyulladásos kaskád mechanizmust.

A CMO-t osztályozhatjuk fluorescein angiográfia vagy OCT alapján. A posztoperatív CMO-k 9-19%-át az előbbivel, míg 41%-át az utóbbival diagnosztizálják.

CMO profilaxis céljából adott NSAID-ok alkalmazása az 1. posztoperatív hónapban szükséges, és hatásukat 1 évig tudják szignifikánsan kifejteni. A 0,1%-os diclofenacot és a 0,1%-os fluorometholont összehasonlítva azt tapasztalták az 5. posztoperatív héten, hogy a szerek alkalmazása mellett az előbbinél 5,7%-ban, míg az utóbbinál 54,7%-ban alakult ki fluorescein angiográfiával igazolt CMO (16).

A CMO jellegét illetően beszélhetünk korai (kevesebb, mint 6 hónap) és késői (a katarakta-műtét után több mint 6 hónappal előforduló) típusokról.

Négy NSAID tartalmú szemcseppet (diclofenac 0,1%, ketorolac 0,4%, nepafenac 0,1% és bromfenac 0,09%) intravitrealis kortikoszteroiddal és bevacizumab injekcióval kombinálva alkalmaztak a CMO kezelésére egy tanulmányban. Az eredmények azt mutatták, hogy csak a nepafenac és bromfenac csökkentette a centrális retina vasatagságot a 12. és 16. hétre (17, 18). Az alábbiakban a NSAID-ok között egyre szélesebb körben elterjedő bromfenac típusú szereket vesszük górcső alá.

A BROMFENAC SZEREPE A POSZT-OPERATÍV FÁJDALOM ÉS GYULLADÁS KEZELÉSÉBEN

Mivel a NSAID-ok az arachidonsav útvonalon keresztül hatva később gátolják a prosztaglandin szintézisét, mint a kortikoszteroidok, ezért

gyulladáscsökkentő hatásuk hasonló, viszont kisebb arányban fordulnak elő a szteroid alkalmazása mellett fellépő mellékhatások (19, 20). Növekvő népszerűségüknél fogva a NSAID-okat már nemcsak posztoperatív, hanem preoperatív is használják, néhány nappal a szemműtétet megelőzően, majd a műtét napján, illetve az operáció után is még 2 napig, hogy csökkentsék a posztoperatív szövődeményeket, főleg a posztoperatív CMO-t (21).

Preklinikai tanulmányokban egekben, nyulakban és kutyákban tesztelve a bromfenacot lényegesen hatásosabbnak bizonyult az elülső szegment gyulladásainak csökkentésében, mint a többi NSAID (22). Ahhoz, hogy bármely vegyület – így a NSAID is – ki tudja fejteni hatását, először be kell hatolnia az érintett szövetbe, majd ott megfelelő koncentrációt kell elérnie. 50 µl bromfenac-C14-et cseppentve újszélandi fehér nyulak szemébe 24 óra múlva a vegyület a legmagasabb koncentrációban a cornea, a conjunctiva és a sclera szöveiben volt. Közel hasonló koncentrációt mértek a csarnokvízben és a sugártestben, és valamivel alacsonyabbat a retinában. 12 órás farmakokinetikai vizsgálat után a legmagasabb koncentrációban a sclerában volt mérhető, ezt követte a sugártest, a csarnokvíz, majd a retina és a szemlencse szöveiben mérhető koncentráció (23).

A bromfenacot szemészeti vonatkozásban a 2000-es évek elejétől használják Japánban mint posztoperatív gyulladáscsökkentőt, valamint conjunctivitis és scleritis kezelésére (24). A 0,09%-os bromfenacot kezdetben naponta kétszer adagolták a betegeknek, majd 2010-től az Egyesült Államokban már csak napi egyszeri dózisban alkalmazták: ez volt az első NSAID hatásmechanizmusú szemcsepp, amelyet elegendő volt napi egyszer használni, és a hatékonysága 73,9%-nak bizonyult (25).

Az alacsonyabb koncentrációjú, 0,07%-os bromfenac az élettanhoz

közelebbi pH-n (7, 8) fejti ki hatását, könnyebben jut a szövetekbe és a betegek számára a cseppentés komfortosabb. A magasabb koncentrációjához hasonlóan csökkenti az elülső csarnok gyulladását, a posztoperatív 15. napra a betegek 71,2%-ban volt hatásos, míg a placebót használóknál ez az arány 39,4% volt (26).

A fenti eredményekre is támaszkodva 2013. április 5-én az Egyesült Államokban jóváhagyták, hogy napi egyszeri alkalmazásban is elegendő a 0,07%-os bromfenac használata (27).

2000 és 2006 között Japánban 7,8 millió embert kezeltek bromfenac szemcseppel, amelyeknél a szövődemények gyakorisága nagyon alacsony, mindössze 0,0002% volt. Ezután az eredmény után az Egyesült Államokban nagyon megnőtt a bromfenac használata, több, mint 26 millió doboz bromfenac szemcseppet adtak el néhány év alatt (28). A 0,09%-os bromfenacot napi kétszeri dózisban alkalmazva és összehasonlítva a placebóval, kiderült, hogy a mellékhatások közül csak a szemviszketés fordult elő magasabb %-ban a bromfenacot használók körében, mint a placebót alkalmazók között. Más mellékhatások előfordulása, mint a fájdalom, conjunctivális hyperaemia, irritáció stb. a 0,09%-os bromfenac cseppentése mellett ritkábbak voltak, mint a placebo alkalmazása esetében (29). A bromfenac alacsonyabb dózisban való alkalmazása esetén is alacsonyabb volt a mellékhatások előfordulása a placebóval összehasonlítva (30).

KÖVETKEZTETÉS

A NSAID-okat a szemészetben egyre szélesebb körben alkalmazzák gyulladáscsökkentő hatásuk miatt, és alkalmazásuk a CMO kialakulásában és kezelésében is hatásos. Klinikai tanulmányok elemezték összetett hatásukat mind a COX gátlás, mind pedig a nagyfokú penetrációs képesség szempontjából.

- Groessl EJ, Liu L, Sklar M, Tally SR, Kaplan RM, Ganiats TG. Measuring the impact of cataract surgery on generic and vision-specific quality of life. *Qual Life Res* 2013; 22: 1405–14.
- Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2004; 111: 53–61.
- Ino authors listed]. Vision 2020: the cataract challenge. *Community Eye Health*. 2000; 13: 17–9.
- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122 (4): 477–485.
- Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, Engin G. Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 699–703.
- Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 1492–7.
- Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 1259–1269.
- Ridgway D. Analgesics for acute pain: meeting the United States Food and Drug Administration's requirements for proof of efficacy. *Clin J Pain* 2004; 20: 123–32.
- J. S. Heier, C. C. Awh, B. G. Busbee et al., "Vitreous nonsteroidal anti-inflammatory drug concentrations and prostaglandin E2 levels in vitrectomy patients treated with ketorolac 0.4%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1%," *Retina*, vol. 29, no. 9, pp. 1310–1313, 2009.
- A. J. Flach, "The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery," *Transactions of the American Ophthalmological Society*, vol. 96, pp. 557–634, 1998.
- E. D. Donnenfeld, E. J. Holland, R. H. Stewart, J. A. Gow, and L. R. Grillon, "Bromfenac ophthalmic solution 0.09% (Xibrom) for postoperative ocular pain and inflammation," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 9, pp. 1653–1662, 2007.
- J. Heier, J. K. Cheetham, R. DeGryse et al., "Ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in the treatment of moderate to severe ocular inflammation after cataract surgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 127, no. 3, pp. 253–259, 1999.
- A. Loewenstein and D. Zur, "Postsurgical cystoid macular edema," *Developments in Ophthalmology*, vol. 47, pp. 148–159, 2010.
- A. J. Flach, "The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery," *Transactions of the American Ophthalmological Society*, vol. 96, pp. 557–634, 1998.
- T. Yilmaz, M. Cordero-Coma, and M. J. Gallagher, "Ketorolac therapy for the prevention of acute pseudophakic cystoid macular edema: a systematic review," *Eye*, vol. 26, no. 2, pp. 252–258, 2012.
- K. Miyake, K. Masuda, S. Shirato et al., "Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial," *Japanese Journal of Ophthalmology*, vol. 44, no. 1, pp. 58–67, 2000.
- K. A. Warren, H. Bahrani, and J. E. Fox, "NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema," *Retina*, vol. 30, no. 2, pp. 260–266, 2010.
- S. M. Hariprasad, L. Akduman, J. A. Clever, M. Ober, F. M. Recchia, and W. F. Mieler, "Treatment of cystoid macular edema with the new-generation NSAID nepafenac 0.1%," *Clinical Ophthalmology*, vol. 3, no. 1, pp. 147–154, 2009.
- Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin* 1992; 10: 505–12.
- Becker B. The side effects of corticosteroids. *Invest Ophthalmol* 1964; 3: 492–7.
- O'Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1131–7.
- Ruiz J, López M, Milà J, Lozoya E, Lozano JJ, Pouplana R. QSAR and conformational analysis of the anti-inflammatory agent amfenac and analogues. *J Comput Aided Mol Des* 1993; 7: 183–98.
- Baklayan GA, Patterson HM, Song CK, Gow JA, McNamara TR. 24-hour evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand White rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24: 392–8.
- Bronuck [package insert]. Osaka, Japan: Senju Pharmaceutical Co.; 2009.
- Silverstein SM, Cable MG, Sadri E, et al. Once daily dosing of bromfenac ophthalmic solution 0.09% for postoperative ocular inflammation and pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1693–03.
- Gow JA, Boyce JD, Reiser HJ, Berry R, Dao JT, Chandler SP. Randomized, placebo-controlled, integrated phase III clinical trials of a once daily, low-concentration, modified bromfenac ophthalmic solution following cataract surgery: focus on zero to trace anterior chamber inflammation. Poster presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology; May 5; 2013; Seattle, WA.
- Prolensa [package insert]. Tampa, FL: Bausch and Lomb Inc.; 2013.
- Donnenfeld ED, Donnenfeld A. Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09%: the first twice-daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46: 21–40.
- Henderson BA, Gayton JL, Chandler SP, Gow JA, Klier SM, McNamara TR. Safety and efficacy of bromfenac ophthalmic solution (Bromday) dosed once daily for postoperative ocular inflammation and pain. *Ophthalmology* 2011; 118: 2120–7.
- Walters TR, Goldberg DF, Peace JH, Gow JA. Bromfenac ophthalmic solution 0.07% dosed once daily for cataract surgery: results of 2 randomized controlled trials. *Ophthalmology* 2014; 121: 25–33.

Kedvező tapasztalatok a bromfenak kezeléssel

A szervezet számára minden műtéti beavatkozás traumát jelent, ami a ciklooxygenáz izoenzimiek aktiválását, és következetesen gyulladásos mediátorok termelődését váltja ki. A posztoperatív gyulladás kezelésekor ezért a COX-2 izoenzim gátlása létfontosságú. A fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatású NSAID szerek ezen az úton hatnak. A gyógyszercsoport hatékony képviselője a bromfenak, ami a szem belsejébe is képes penetrálni, és a műtéti trauma következményeként fellépő gyulladást hatékonyan csökkenteni, illetve kivédeni. Ebben a témakörben tartottak előadást *Facsó Andrea* és *Nagy Zoltán Zsolt professzorok* Pécsen, a Magyar Szemorvostársaság éves kongresszusán, a Bausch & Lomb által támogatott szimpóziumon.

NSAID SZEREK

A SZEMSEBÉSZETBEN

Az NSAID-ok a COX-2 gátlása révén gátolják a prosztaglandin szintézist. *Nagy Zoltán Zsolt professzor* a szemészeti vonatkozásokról elmondta, hogy az NSAID-ok csökkentik a posztoperatív gyulladást és fájdalmat, megakadályozzák az intraoperatív miosist a hályogműtétek során, ellensúlyozzák a prosztaglandin indukálta szemnyomás-emelkedést, stabilizálják a vér-csarnokvíz gátat valamint a hályogműtéteket esetlegesen követő cisztoid makula ödéma megelőzésre is alkalmazzák.

A COX-2 aktív NSAID-ok több kedvezőbb hatással bírnak a hályogműtétben, mint a szteroidok. Ennek oka az, hogy gyorsabban hatnak, jobban gátolják az arachidonsavat, nincs szteroid mellékhatásuk. Amennyiben hosszú távon szteroid tartalmú helyi szemcseppeket alkalmaznak, a csepp fajtájától függően változó mértékben emelkedhet a szembenyomás és egyéb nem kívánatos szövődmény lehetőségek léphetnek fel úgy mint: aktiválódhat a herpes simplex vagy a gombás keratitis, ami hosszú távon látást veszélyeztető körülményt jelent, a sclera és a cornea is vékonyodhat, késleltetett vagy károsodott sebgyógyulás következhet be, sőt kataraktogén hatása is lehet, ha nem katarakta műtét után alkalmazzák. *Nagy Zoltán Zsolt professzor* emlékeztetett rá, hogy az NSAID szerek új generációja új koncepciót hozhat a terápiás javallatokban, hiszen az NSAID-ok nagyobb hatékonysággal és kevesebb mellékhatással alkalmazhatók a pre- és posztoperatív kezelésben.

Facsó professzor asszony a terápiás ajánlásokat idézve elmondta, hogy a rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében, az előreláthatóan komplikáltnak ígérkező műtétek előtt preoperative 1 héttel már javasolt az NSAID cseppek adása, amit a műtét után hetekig, hónapokig kell folytatni. A könnyebbnek látszó műtétek előtt 1-2 nappal java-

solt adni az NSAID cseppeket, amit 4 hétig lehet folytatni a műtét után. *Facsó professzor asszony* a saját klinikai beteganyagukból hozott példákat, ahol a fényképfelvételken jól látszott a posztoperatív topikális NSAID kezelés jótékony hatása a makula ödéma kivédésében. Az NSAID szerek alkalmazásával sikerül elérni a célt: optimalizálni a posztoperatív klinikai és funkcionális végeredményt, csökkenteni az inflammációs „helyzetet”, valamint a posztoperatív fájdalmat, továbbá kivédeni a krónikus makula ödéma kialakulását.

BROMFENAK KEZELÉssel SZERZETT TAPASZTALATOK

A bromfenak hatékony gyulladásgátló, a fenilacetilsavak kémiai csoportjába tartozik. A molekula brómot tartalmaz, ami fokozza a molekula lipofilitását, ezáltal javul a sejtmembránokon át történő penetrációja. Vizsgálatok szerint a bromfenak penetrációja gyors és tartós volt, eljutott a szaruhártya, iris, corpus ciliare, üvegtesti tér, choroidea és a retina területére is. A csúcskoncentráció a csarnokvízben a cseppentést követően 150-180 perc múlva alakult ki. Hatékonysága és a penetrációja napi kétszeri adagolást tesz lehetővé. A bromfenak szemcsepp világvizsolyatban több mint 12 éves tapasztalattal bír, aminek során már több millió beteg kezelése történt meg. *Nagy Zoltán Zsolt professzor* miután több klinikai vizsgálatot is bemutatott a bromfenak kezelés hatékonyságáról, a saját kedvező tapasztalatokról is beszámolt.

Az NSAID-ok alkalmazásával kapcsolatban elmondta, hogy a femtolézer bevezetése után a betegek 33-35%-ában észleltek perioperatív, illetve intraoperatív miosist a femtolézer előkezelés elvégzése után. A lézerkezelés – a szem belüli buborékképződés, illetve a maszknak a mechanikai hatása miatt – prosztaglandin felszabadulást indukál, ami azonnal megjelenik, és pupillaszűkületet okozhat azoknál, akik nem kellőképpen voltak előkészítve. Azonban, ha a rutin hályogműtetre való felkészítés során a pupillatágítást kiegészítik nem szteroid gyulladáscsökkentővel kb. 1 nappal a műtétet megelőzően, akkor szinte teljes mértékben kivédhető a prosztaglandin felszabadulás. Az előadó által elmondott saját tapasztalatokat az irodalmi adatok is alátámasztják: a nem szteroid gyulladásgátlók miosist gátló hatását a 85-90-es években írták le először.

Az NSAID szemcseppeknek a hályogsebészet és a refraktív sebészet mellett minden olyan egyéb szemészeti patológiás elváltozás esetén helye van, ami pupillaszűkületet okozhat, illetve intraoperatív fehérjetermeléssel, valamint prosztaglandin felszabadulással járhat.

NA

A beszámoló megjelenését és az előadást a Valeant Pharma Magyarország Kft. támogatta. Az előadás tartalma az előadó eredményeit és önálló szellemi álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Valeant szakmai vagy egyéb tájékoztatásának vagy állásfoglalásának. A megemlített termék alkalmazására az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.